

·临床研究·

丙种球蛋白联合短程大剂量糖皮质激素冲击疗法对重症肌无力的疗效研究

范海青¹,张睿²,韩海燕¹,于晓娟¹

作者单位

1. 江苏省中医院
神经内科
南京 210029
2. 南京脑科医院
神经内科
南京 210029
收稿日期
2019-03-13
通讯作者
范海青
fanhq_228@
163.com

摘要 目的:研究丙种球蛋白联合短程大剂量糖皮质激素冲击疗法对重症肌无力的疗效。**方法:**重症肌无力患者60例,随机分为两组各30例。2组均采用短程大剂量糖皮质激素冲击疗法,观察组联用丙种球蛋白。比较2组补体C3、免疫球蛋白G(IgG)和炎性因子的变化。**结果:**观察组的有效率高于对照组($P<0.05$);2组治疗后的血清IL-2、TNF- α 和IL-6水平均降低($P<0.05$),且观察组更低($P<0.05$);2组治疗后的IgG和补体C3水平均降低($P<0.05$),且观察组更低($P<0.05$)。**结论:**丙种球蛋白联合短程大剂量糖皮质激素冲击疗法能显著降低重症肌无力患者的炎性因子和IgG、补体C3水平,有效改善病情。

关键词 丙种球蛋白;冲击疗法;糖皮质激素;重症肌无力

中图分类号 R741;R741.05; R746.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngcj.20190289

本文引用格式:范海青,张睿,韩海燕,等.丙种球蛋白联合短程大剂量糖皮质激素冲击疗法对重症肌无力的疗效研究[J].神经损伤与功能重建,2020,15(5):296-297.

重症肌无力患者的神经肌肉接头部位会出现病理改变,神经肌肉接头部位的突触间隙会明显增宽,突触后膜皱褶的数量减少以及颜色变浅,经免疫电镜检查发现突触后膜已崩解,乙酰胆碱受体显著减少,且见免疫球蛋白-补体-乙酰胆碱受体结合的免疫复合物发生沉积等^[1,2]。大剂量糖皮质激素有显著的免疫抑制效果,是治疗重症肌无力的主要药物,但可能会引发呼吸肌瘫痪而危及患者的生命^[3]。丙种球蛋白是治疗丙种球蛋白缺乏症及免疫缺陷病的一种免疫疗法,可把免疫球蛋白所包含的大量抗体输送至患者体内,发挥免疫保护作用。但是临床上尚未见将丙种球蛋白与短程大剂量糖皮质激素冲击疗法联合使用的研究,本研究创新性地将二者联用,分析其对重症肌无力的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年12月至2018年12月我院收治的重症肌无力患者60例,纳入标准:均符合重症肌无力诊断标准^[4],初诊初治,单纤维肌电图呈阳性,新斯的明试验呈阳性,横纹肌易无力和疲劳,采取胆碱酯酶抑制剂治疗或休息后有所改善,均知情同意。排除标准:8周内施行血液净化治疗;重症肌无力危象。用抽签法随机分为两组:①对照组30例,男16例,女14例;年龄18~47岁,平均(34.18±5.26)岁;病程2~20年,平均(8.42±1.39)年;Ⅱb型17例,Ⅲ型13例;②观察组30例,男17例,女13例;年龄18~46岁,平均(33.75±4.32)岁;病程2~20年,平均(8.37±1.42)年;Ⅱb型16例,Ⅲ型14例。2组的基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

2组均静脉滴注甲基强的松龙注射液,给药剂

量分别为1 000 mg/d×3 d、500 mg/d×3 d、250 mg/d×3 d、120 mg/d×3 d,然后改为口服泼尼松,给药剂量为每天1 mg/kg,顿服,每给药2周将剂量减少5 mg;当给药剂量为每天0.75 mg/kg时,每间隔3月将剂量减少5 mg;当给药剂量为每天0.5 mg/kg时,每间隔3月将剂量减少5 mg,维持2月;15 mg/d,维持3月;10 mg/d维持3月。观察组还给予丙种球蛋白每天0.4 g/kg,开始给药时以每小时40 mL的滴速进行静脉滴注,然后每间隔30 min将滴速增加至10~15 mL,最高滴速为每小时100 mL,共治疗5 d。

1.3 观察指标

在治疗结束后1周判断疗效:治愈,肌力恢复,临床症状基本缓解;显效,肌力明显恢复,临床症状明显缓解;好转,肌力有所恢复,临床症状有所缓解;无效,肌力和临床症状无改善。于治疗前和治疗结束后的清晨采集3 mL空腹肘静脉血,采用ELISA法检测2组的血清白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及IL-6水平,试剂盒均购自上海八通生物科技有限公司;并采用南京晓晓仪器设备有限公司生产的华晨HCA-890生化分析仪对补体C3及免疫球蛋白(IgG)水平进行测定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析, t 检验、 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效对比

对照组治愈9例(30.00%),显效7例(23.33%),好转5例(16.67%),无效9例(30.00%),有效21例(70.00%);观察组治愈11例(36.67%),显效10例(33.33%),好转7例(23.33%),无效2例(6.67%),有

效28例(93.33%),观察组的有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

2.2 2组血清IL-2、TNF-α和IL-6水平对比

2组治疗后的血清IL-2、TNF-α和IL-6水平均明显降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$),见表1。

2.3 2组IgG和补体C3水平对比

2组治疗后的IgG和补体C3水平均明显降低($P<0.05$),且观察组明显更低($P<0.05$),见表1。

表1 2组血清IL-2、TNF-α和IL-6水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-2/(μg/L)	
		治疗前	治疗后
对照组	30	34.27±2.16	23.79±1.48 ^①
观察组	30	35.13±1.94	15.92±1.63 ^{①②}

组别	TNF-α/(ng/L)		IL-6/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.48±1.92	9.85±1.34 ^①	26.49±2.13	19.37±2.06 ^①
观察组	12.36±1.73	7.36±1.08 ^{①②}	26.38±2.24	10.32±1.47 ^{①②}

组别	IgG/(mg/mL)		补体C3/(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.31±2.47	9.97±1.62 ^①	2.96±0.64	1.98±0.53 ^①
观察组	12.33±2.16	8.13±0.47 ^{①②}	2.97±0.58	1.36±0.42 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

2.4 不良反应

2组均未出现严重的药物不良反应,且肝、心和肾功能检查均未发生异常变化。

3 讨论

重症肌无力患者主要表现为局部或全身骨骼肌疲劳无力感,具有晨轻而暮重、日波动性等特点,休息后症状减轻,而活动会使症状加重^[5-7]。病情严重的患者会由于呼吸肌受到累及,而导致无法换气的危急状态发生,具有极高的病死率^[8]。目前对于该病常使用大剂量的糖皮质激素给予冲击性治疗,可对患者异常的免疫功能进行有效改善,且能明显降低血液中的乙酰胆碱抗体水平,从而有效促进神经肌肉接头部位乙酰胆碱受体的释放。虽然该治疗手段具有显著的疗效,但是其在短时间内会对乙酰胆碱受体的离子通道产生直接的阻滞作用,抑制神经肌肉的传导作用,使患者的肌无力症状出现一过性的加重,甚至会导致呼吸肌瘫痪而威胁患者的生命安全^[9,10]。

丙种球蛋白作为一种临床上广泛应用的IgG抗体的免疫增强剂,可有效发挥免疫调节和免疫替代的双重疗效,静脉滴注给药后能快速升高血液IgG水平。丙种球蛋白对重症肌无力的作用机制为:对Fc受体的阳性细胞吸附作用进行有效的抑制,降低其抗原提呈能力,中断免疫反应,明显抑制乙酰胆碱受体的生成;可有效干预补体的激活过程,使乙酰胆碱受体受到保护;促进乙酰胆碱抗体发生进一步的分解代谢,并进行免疫清除^[11,12]。本研究发现,观察组的有效率明显高于对照组,表明丙种球蛋白联合糖皮质激素冲击疗法对于重症肌无力的疗效较佳,与闫芳

等^[13]的研究结果一致。

IL-2不但可以促进淋巴细胞发生增殖以及分化,而且可以增强自然杀伤细胞的功能,在免疫应答中发挥重要的效果。有研究发现,重症肌无力患者血清TNF-α水平与症状和病情的严重程度之间具有较为紧密的相关性^[14]。TNF-α可对胸腺细胞的增殖及活化具有较强的促进效果,还能促进IL-2的生成,使T细胞的活化水平大大增强,有效促进机体自身免疫反应的发生。2组治疗后的血清IL-2、TNF-α和IL-6水平均明显降低($P<0.05$),且观察组明显更低,表明与单一短程大剂量糖皮质激素冲击疗法相比,联合使用丙种球蛋白治疗能有效改善患者的免疫功能,促进患者病情的恢复。补体C3及IgG水平的改变能间接判断重症肌无力患者的病情和预后,有研究发现,在一定的条件下,乙酰胆碱受体能转换成为自身抗原,进而促进乙酰胆碱抗体的形成,且能使补体C3补体激活,主要表现为补体C3及IgG水平升高^[15]。2组治疗后的IgG和补体C3水平均明显降低,且观察组明显更低,表明丙种球蛋白联合短程大剂量糖皮质激素冲击疗法能有效促进IgG抗体发生分解,并且降低补体C3补体水平。

综上所述,丙种球蛋白联合短程大剂量糖皮质激素冲击疗法能显著降低重症肌无力患者的炎性因子和IgG、补体C3水平,有效改善病情。

参考文献

[1] 梁芸, 万玲玲, 王之瑜, 等. 重症肌无力患者 AchR-Ab、Titin-Ab 的检测及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24: 58-59.

[2] 操亚云, 刘潺潺, 桂梦翠, 等. 晚发型重症肌无力的临床特点及预后研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 514-517.

[3] 李勇. 短程大剂量糖皮质激素冲击联合其他免疫抑制治疗重症肌无力的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22: 38-41.

[4] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19: 401-408.

[5] Tandan R, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review[J]. Muscle Nerve, 2017, 56: 185-196.

[6] 闫斌, 朱明振, 李卫君, 等. 自身免疫调节因子在重症肌无力患者胸腺内的表达及作用分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34: 918-920.

[7] 李尊波, 郭俊, 沈定国, 等. 放射免疫法定量检测乙酰胆碱受体抗体与重症肌无力患者临床特征的相关性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24: 156-161.

[8] 李然, 景筠, 王佳伟, 等. 重症肌无力辅助检查的早期诊断价值[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50: 108-111.

[9] 乞国艳, 刘朝英, 张晓静, 等. 多西他赛联合顺铂与大量糖皮质激素冲击治疗复发胸腺瘤合并重症肌无力的疗效比较[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37: 1617-1621.

[10] 仲星星, 汤可娜, 吴帅, 等. 重症肌无力患者血脂异常与糖皮质激素敏感的相关性分析[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29: 164-167.

[11] 郭东, 李聪, 万婷, 等. 丙种球蛋白联用泼尼松治疗重症肌无力临床疗效[J]. 检验医学与临床, 2017, 14: 3041-3043.

[12] 热西达木·麦麦提, 金海燕, 麦麦提依明·外斯丁. 丙种球蛋白联用泼尼松治疗重症肌无力临床疗效及对炎性因子的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 267: 56-59.

[13] 闫芳, 臧卫周, 孟祺, 等. 免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗老年重症肌无力患者的临床观察[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37: 398-400.

[14] 刘慧华. 重症肌无力患者血管内皮细胞损伤的研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 15: 250-253.

[15] 江志, 杨理明, 陈波, 等. 病程及补体水平对眼肌型重症肌无力患儿疗效的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19: 3055-3059.

(本文编辑:王晶)